

ESTUDIO UNICÉNTRICO DEL TRATAMIENTO CON TROMBOLÍTICOS DIRIGIDOS POR CATÉTER EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

IGNACIO M. SEROPIAN¹, CARLOS A. ROJAS MATAS¹, JUAN I. DAMONTE²,
JUAN G. CHIABRANDO¹, IGNACIO M. BLURO², DANIEL H. BERROCAL¹

¹Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, ²Servicio de Cardiología, Instituto de Medicina Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen Se realizó un estudio unicéntrico retrospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de trombolisis dirigida por catéter (TDC) en pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) de 2014 a 2020. Se analizó la efectividad (mejoría de presión pulmonar), y seguridad (sangrado intracraneal y grave definido por compromiso hemodinámico). Se incluyeron 43 pacientes, de 67(56-79) años, 5 (12%) con *shock*, 41 (95%) con dilatación del ventrículo derecho y TEP bilateral. La decisión de TDC fue: tratamiento inicial (53%), escalada de anticoagulación (42%) y rescate de trombolisis sistémica (5%). Se utilizó TDC facilitada por ultrasonido en 40 casos (93%), utilizándose 30 (25-35) mg de activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) durante 20 h. Se administró un bolo de rtPA en 38 (89%) casos, que fue 5 mg (95%) o 1 mg (5%). Se utilizó un solo catéter por paciente. En 4 (9%) se decidió recolocación (mismo pulmón) para continuar infusión en otro sector. Se observó una disminución significativa de la presión media pulmonar (pre 35 [29-41] mmHg vs. post 24 [20-34] mmHg, $p < 0.001$). No se observó ningún caso de hemorragia intracraneal, y un caso (2%) de sangrado grave. Se observó hematoma del sitio de punción en 5 (12%) (incluyendo el sangrado grave), y requirió transfusiones en 3 (7%). La mortalidad intrahospitalaria fue 12%, siendo un solo caso (2%) atribuido al TEP. El tratamiento con TDC fue efectivo asociándose a una reducción significativa de la presión pulmonar, sin observarse ningún sangrado intracraneal y con un sangrado grave. Nuestros resultados se asemejan a lo publicado en otros estudios.

Palabras clave: tromboembolismo pulmonar, terapia trombolítica, sangrado

Abstract *Single center retrospective study of catheter directed thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism.* We performed a single center retrospective study in patients with pulmonary embolism (PE) undergoing catheter directed thrombolysis (CDT) from 2014 to 2020. Efficacy was defined by mean pulmonary pressure drop, and safety was assessed by intracranial and severe bleeding (defined by GUSTO). Forty-three patients were included, aged 64 (56-79) years old, 5 (12%) with shock, most with right ventricle dilation (95%) and bilateral PE (95%) or unilateral (5%) in patients with only one functional lung. CDT was used as first treatment (53%), upscale after anticoagulation alone (42%), or after failed systemic thrombolytics (5%). Median recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) dose was 30 (25-35) mg over 20 (20-20) hours, and rtPA bolus was used after catheter placement in 38 cases (89%), consisting of 5 mg (95%) or 1 mg (5%). Only one lung was treated for technical reasons, and 4 (9%) were repositioned in the same lung for continuation of infusion. A significant reduction in mean pulmonary pressure was observed (pre 35 [29-41] mmHg vs. post 24 [20-34] mmHg, $p < 0.001$) with no intracranial bleeding. One patient (2%) experienced severe bleeding, while 5 (12%) presented access site bleeding, and 3 (7%) required blood transfusions. In-hospital mortality was 12% but only one case (2%) due to PE. Our results are similar to previously reported studies.

Key words: pulmonary embolism, thrombolytic therapy, bleeding

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La trombolisis dirigida por catéter representa una alternativa terapéutica para pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo de intermedio-alto y de alto riesgo (compromiso hemodinámico).

Contribución del artículo

- El presente artículo describe la experiencia del uso de trombolisis dirigida por catéter en un Hospital General a lo largo de 5 años, donde se trataron 43 pacientes con esta técnica. Se describen las características de los pacientes, la eficacia para disminuir la presión pulmonar y la seguridad. Se trataron pacientes con y sin compromiso hemodinámico, lográndose una disminución significativa de la presión pulmonar, y sin observarse ningún sangrado intracraneal a pesar del uso de trombolíticos.

El tromboembolismo de pulmón (TEP) agudo representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular a nivel mundial¹ y a pesar de los avances, ésta se encuentra en aumento². Es una enfermedad muy heterogénea, con una fatalidad menor al 1% en pacientes con muy bajo riesgo³, mayor a 20% en pacientes con inestabilidad hemodinámica⁴, y 95% en quienes se presentan con paro cardiorrespiratorio⁵. Es por ello que el tratamiento varía según la forma de presentación, siendo la anticoagulación indicada para pacientes de bajo riesgo, y los trombolíticos sistémicos para aquellos con compromiso hemodinámico^{6,7}. Este tratamiento, sin embargo, se asocia a aproximadamente 2% de riesgo de hemorragia intracraneal y 10% de sangrado mayor^{8,9}, por lo que incluso en pacientes con compromiso hemodinámico, se utiliza en menos de la mitad de los casos^{10,11}.

A fin de mejorar su pronóstico y tratamiento, las guías clínicas internacionales dividen al TEP agudo en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio o alto (también llamado masivo)^{6,7}. El grupo de riesgo intermedio representa un desafío terapéutico, dado que la sola presencia de compromiso ventricular derecho (subgrupo de riesgo intermedio-alto) duplica la mortalidad a mayor a 10% con anticoagulación solo con tratamiento anticoagulante, a pesar de presentarse inicialmente sin compromiso hemodinámico¹².

Estudios *in vivo* demostraron que el flujo pulmonar, y por ende los trombolíticos administrados en forma sistémica, se dirigen preferencialmente a las zonas más perfundidas, evitando el contacto estrecho con los trombos¹³. La trombolisis dirigida por catéter (TDC) es un tratamiento invasivo que consiste en la administración selectiva de trombolíticos en el/los trombos/s en las arterias pulmonares, para mejorar la disolución de los mismos. Dado que el fármaco actúa a nivel local en estrecho contacto con el

trombo, la dosis utilizada es menor que cuando se utiliza en forma sistémica, reduciendo significativamente la tasa de sangrado intracraneal. Este tratamiento representa una alternativa, tanto para pacientes con TEP con compromiso hemodinámico, como los de riesgo intermedio-alto que pueden evolucionar tórpidamente con anticoagulación sola^{7,14}. Sin embargo, las guías clínicas no recomiendan su utilización sistemática en ninguna de las situaciones antes mencionadas, y reservan el uso de las terapias dirigidas por catéter (incluida la TDC) a pacientes con compromiso hemodinámico y contraindicación para trombolíticos sistémico, o luego de falta de respuesta a los mismos (indicación IIa, nivel de evidencia C)⁶.

A pesar de la evidencia sobre la TDC en TEP agudo, no se ha comunicado en forma sistemática el uso en nuestro medio, por lo que el objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia y seguridad de la TDC en pacientes con TEP agudo en un centro de Argentina.

Materiales y métodos

Este es un estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes con TEP agudo en los que se utilizó TDC en el Hospital Italiano de Buenos Aires en su sede central (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) o San Justo-Agustín Rocca (Provincia de Buenos Aires) desde enero de 2014 hasta julio de 2020. No se utilizó una sistemática institucional para la indicación de TDC, la cual estuvo a cargo del equipo médico tratante.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires (#5779) y se encuentra registrado en el sistema Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA BA, #2838). Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no se obtuvo consentimiento informado a los pacientes para el mismo, aunque éstos brindaron su consentimiento para realizar el procedimiento.

El procedimiento de TDC fue realizado en una sala de angiografía del Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista. En resumen, se realizó una punción venosa femoral y se accedió a la arteria pulmonar para la toma de presión pulmonar sistólica, diastólica y media. Luego se realizó una arteriografía pulmonar no selectiva (tronco de la arteria pulmonar) y selectiva en cada una de las arterias pulmonares (derecha e izquierda). Se utilizó contraste yodado de baja osmolaridad, el cual fue administrado con bomba inyectora. La cantidad de imágenes y contraste utilizado quedó a cargo del médico tratante, utilizándose la sustracción digital en apnea para mejor visualización. Una vez realizado el estudio diagnóstico de arteriografía pulmonar, se eligió el pulmón a tratar (derecho o izquierdo). Se colocó un catéter específico para liberación de trombolíticos, el cual pudo ser facilitado por ultrasonido (Ekosonic, Boston Scientific, EE.UU.) o convencional (Fountain, Merit Medical, EE.UU.). No se utilizaron catéteres no destinados a la infusión de trombolíticos tipo *pig-tail*, y se intentó en todos los casos posicionarlo en el lugar de mayor carga trombótica. Por cuestiones técnicas (disponibilidad de catéteres y consola dedicada), no se realizó tratamiento bilateral. El trombolítico utilizado fue rTPA ("alteplasa", Actilyse, Boehringer Ingelheim, Alemania), administrado a través del catéter de infusión para que actúe en forma local. La dosis y posología de administración quedó a cargo del médico tratante, considerando el cuadro clínico (presencia o

ausencia de *shock*), la carga trombotica, el riesgo de sagrado y la evidencia científica disponible al momento de realizar el procedimiento. Luego de iniciada la infusión, el catéter fue fijado al introductor y el paciente trasladado a una unidad cerrada (Terapia Intensiva o Unidad Coronaria) para monitoreo. Durante la infusión, se realizó anticoagulación con heparina: tradicionalmente se utilizó heparina sódica en infusión continua con un objetivo de tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) de 1.5 a 2 veces el valor basal, aunque en algunos casos más recientes se utilizó heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a una dosis de 1 mg/kg cada 12 h en pacientes sin alteración de la función renal. Una vez finalizada la infusión, el paciente fue nuevamente trasladado a la sala de Hemodinamia, donde se constató su correcta posición, se retiró el mismo, y se realizó nuevamente medición invasiva de presiones pulmonares y angiografía de control (Fig. 1).

Se analizó un punto final de eficacia y de seguridad. El punto final de eficacia fue la caída de la presión pulmonar media antes y después del TDC. Además, se evaluó el efecto sobre los parámetros vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria) y sobre los requerimientos de oxígeno. Para este análisis (saturación, requerimiento de oxígeno y frecuencia respiratoria) se excluyeron los pacientes que se encontraban en asistencia respiratoria mecánica. El punto final de seguridad fue la presencia de sangrado grave de la escala *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO)¹⁵, dentro de las 72 h de iniciados los TDC, que incluye al sangrado intracraneal y al sangrado con compromiso hemodinámico. Además, se observó la necesidad de transfusiones y la presencia de hematoma del sitio de punción femoral. Por último, se analizó la mortalidad total intrahospitalaria y sus causas.

Las variables cualitativas fueron expresadas mediante frecuencias y números absolutos dado que se trata de un pequeño número de pacientes, mientras que las variables continuas (signos vitales y presiones pulmonares) se expresaron como mediana y rango intercuartil. Se compararon los signos vitales y los valores de presiones pulmonares antes y después de los TDC, mediante prueba de Wilcoxon para variables apareadas (pre-post TDC). Además, se comparó la necesidad de oxígeno suplementario como variable dicotómica antes y después de la TDC, a través del test Mc Nemara. Se

utilizó el *software* SPSS (IBM, EE.UU.) v25 y se consideró estadísticamente significativo a un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 43 pacientes, en su mayoría (58%) de sexo femenino, y mediana a avanzada edad, aunque con extremos de 18 y 87 años (Tabla 1). Casi un tercio de los pacientes presentaron como factor desencadenante del TEP una internación reciente (28%) y/o una cirugía reciente dentro de los 14 días previos al TEP (28%). El 12% presentaba antecedente de trombosis venosa profunda (TVP) conocida, y el 9% ya había tenido un TEP previamente. Además, el 16% presentaba un cáncer activo, y el índice de masa corporal fue de 29.7 (25.6-37.4) kg/m².

Dentro de la forma de presentación (Tabla 2), casi todos los pacientes (98%) se presentaron con disnea, siendo ésta a mínimos esfuerzos o de reposo en el 88%, y el 23% tuvo un síncope. El 12% se presentó con compromiso hemodinámico (TEP de alto riesgo/masivo), aunque la mediana de parámetros vitales se encontró dentro de límites normales con excepción de la frecuencia cardíaca que se encontraba aumentada (Tabla 2). El 16% requirió de asistencia respiratoria mecánica y el 12% con uso de inotrópicos. Casi todos los pacientes (95%) presentaron aumento de troponina cardíaca ultrasensible (hs-cTnT) al ingreso. Al analizar el *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI), se observó que el 80% presentó PESI "alto" (3 a 5)⁶. En el 84% se realizó una angiotomografía computada (angioTC) que confirmó el diagnóstico previo a la decisión del tratamiento. En el resto de los pacientes, el diagnóstico se confirmó en la sala de Hemodinamia a través de la arteriografía pulmonar. Combinando ambos métodos (angioTC y/o arteriografía pulmonar) se pudo

Fig. 1.– Imágenes del procedimiento: trombolíticos dirigidos por catéter. A: Angiografía pulmonar selectiva del pulmón derecho donde se observa gran cantidad de trombos (cabeza de flecha) que ocupan la arteria principal distal, ocupan segmentos del lóbulo superior y ocluyen varios segmentos del lóbulo inferior donde no se observa contraste. B: Catéter de TDC (flechas), en este caso facilitado por ultrasonido. Cada una de las líneas radiopacas (negras) representa un emisor de ultrasonido. C: Angiografía pulmonar derecha luego de 20 h de infusión de trombolíticos. Nótese la diferencia en el pasaje de contraste y la desaparición del defecto de relleno de la arteria pulmonar derecha distal.

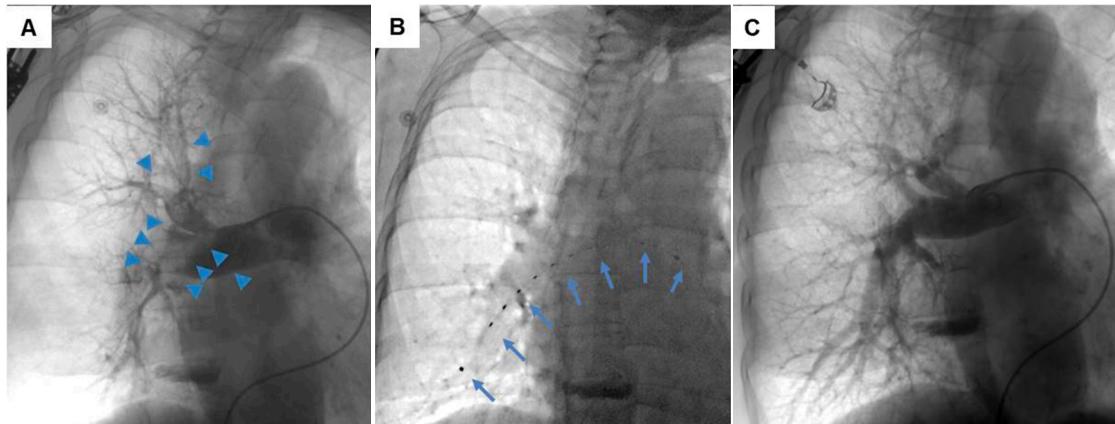


TABLA 1.— Características de la población

Característica	Valor o frecuencia
Edad; mediana (RIC) años	67 (56-79)
Sexo femenino; n (%)	25 (58)
Diabetes; n (%)	5 (12)
Hipertensión arterial; n (%)	31 (72)
Historia de tabaquismo; n (%)	23 (53)
EPOC; n (%)	4 (9)
Obesidad; n (%)	20 (47)
Historia de Insuficiencia cardíaca; n (%)	4 (5)

RIC: rango intercuartil; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

TABLA 2.— Forma de presentación del tromboembolismo pulmonar agudo

Parámetro	Valor o frecuencia
TEP de alto riesgo/masivo; n (%)	5 (12)
ARM; n (%)	7 (16)
Inotrópicos; n (%)	5 (12)
PAS; mediana (RIC)	120 (105-103) mmHg
PAD; mediana (RIC)	74 (68-80) mmHg
FC; mediana (RIC)	105 (92-120) mmHg
SO ₂ %; mediana (RIC)	90 (85-95) mmHg
hs-cTnT; mediana (RIC)	52 (31-125) pg/ml
NT-proBNP; mediana (RIC)	2226 (446-4051) pg/ml
PESI; n (%)	
I	1 (2)
II	7 (16)
III	11 (26)
IV	14 (33)
V	10 (23)

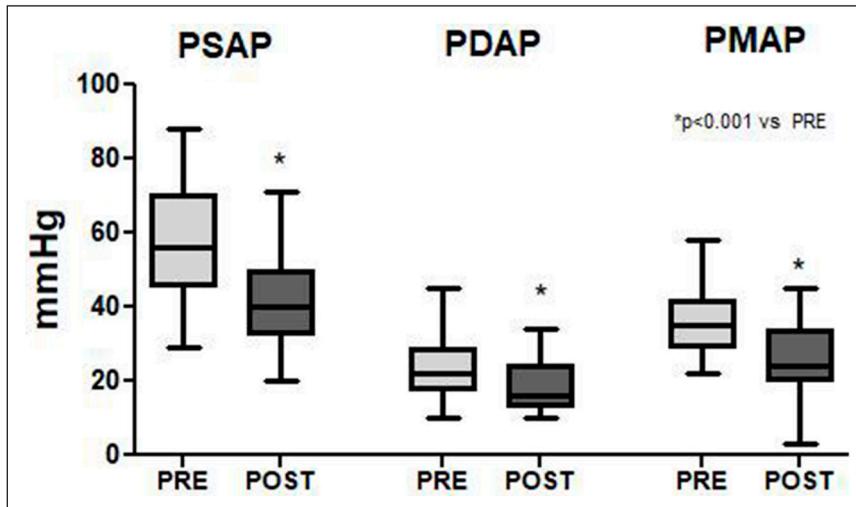
TEP: tromboembolismo pulmonar agudo; ARM: asistencia respiratoria mecánica; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; SO₂%: saturación de oxígeno; hs-cTnT: troponina T de alta sensibilidad; NT-proBNP: NT pro péptido natriurético cerebral; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

observar que la mayoría (84%) presentó TEP de ramos principales, expresado como compromiso del tronco de la arteria pulmonar o ramas pulmonares (derecha o izquierda). Además, se trató de TEP bilateral en casi todos los casos (95%) con excepción de dos pacientes (5%) que presentaban un único pulmón funcional, es decir que se comportaron como TEP bilateral. Esto se debió a neumonectomía previa por un adenocarcinoma en un caso, y TEP sobre pulmón trasplantado luego de trasplante unipulmonar en el otro. En todos se realizó ecocardiograma transtorácico, que evidenció dilatación del ventrículo derecho en casi todos (95%), con deterioro

de la función contráctil en la mayoría (85%), y 7% con trombo en tránsito en cavidades cardíacas derechas.

La decisión de TDC fue como terapia inicial en el 53% (n = 23), como escalamiento luego de respuesta insatisfactoria a anticoagulación sola en el 42% (n = 18), y como rescate luego de tratamiento con trombolíticos sistémicos en el 5% (n = 2). En los que se utilizó luego de otro tratamiento inicial, en la mayoría (60%) se decidió escalar a TDC dentro de las 24 h de iniciado el mismo. En relación al procedimiento y la terapéutica utilizada, en todos los casos se trató en forma local un solo pulmón por cuestiones técnicas ya descritas en métodos, siendo el pulmón derecho el más tratado (n: 33; 77%). Se utilizó un catéter de infusión facilitada por ultrasonido en 40 casos (93%) y se decidió realizar un bolo de rtPA a través del catéter en 38 (89%). Este bolo fue de 5 mg en el 95% y de 1 mg en el 5%. El bolo de 5 mg se utilizó con más frecuencia en los comienzos de la técnica (100% en primera mitad vs. 56% en segunda mitad, p < 0.001), mientras que en los años 2019-2020 (n = 10) no se utilizó bolo en el 50%, mostrando una tendencia hacia tratamientos menos agresivos. La dosis total de rtPA administrada (incluyendo el bolo) fue de 30 (25-35) mg, en un período de 20 h, y en el 74% de los casos se eligieron 20 h como duración total. En 4 casos (9%), una vez que se realizó la angiografía de control, se decidió recolocar el catéter dentro del mismo pulmón hacia otra área de mayor carga trombótica y continuar con la infusión. En estos 4 pacientes la dosis total de rtPA fue de 48 (44-51) mg durante 38 (32-39) horas. El control de presiones luego de la infusión de trombolíticos no estuvo disponible en tres pacientes (7%): uno con TEP de alto riesgo y paro cardiorrespiratorio antes del TDC que falleció a las pocas horas de iniciada la infusión; uno que presentó un hematoma del sitio de punción con compromiso hemodinámico por lo que se retiró en forma urgente sin control posterior; y otro sin interurrencias donde no se documentaron las presiones por cuestiones técnicas. En el resto de los casos, el tratamiento con CDT resultó eficaz, asociándose a una disminución significativa no solo de la presión pulmonar media sino también de la presión pulmonar sistólica y diastólica (Fig. 2). El descenso de la presión pulmonar media fue 10 (5-13) mmHg. Si bien no se realizó medición del volumen minuto, ningún paciente presentó empeoramiento de su estado hemodinámico después del inicio de TDC, ni inicio/aumento de inotrópicos en los que se realizaron las mediciones. Además, el tratamiento se asoció a una disminución significativa en el requerimiento de oxígeno suplementario (79% vs. 50%, pre y post-TDC, p < 0.0001). No se observaron diferencias antes e inmediatamente después de la TDC en relación a la presión arterial sistólica (119 [106-135] mmHg vs. 124 [107-137], pre y post TDC, p = 0.86), diastólica (73 [60-84] mmHg vs. 71 [62-78], pre y post TDC, p = 0.14), ni en la frecuencia respiratoria (19 [18-22] mmHg vs. 20 [17-22], pre y post TDC, p = 0.43). Se observó una ten-

Fig. 2.— Presiones pulmonares antes y después del tratamiento con trombolíticos dirigidos por catéter



PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; PDAP: presión diastólica de la arteria pulmonar; PMAP: presión media de la arteria pulmonar

dencia que no resultó estadísticamente significativa hacia una reducción de la frecuencia cardíaca con la TDC (96 [82-105] mmHg vs. 87 [76-99], pre y post TDC, $p = 0.06$).

Se realizó anticoagulación en todos los casos, antes, durante y después de la TDC. En el 58% se utilizó heparina de bajo peso molecular (HBPM) antes de la TDC, aunque en la gran mayoría (95%) se rotó a heparina sódica durante la infusión de TDC. Los dos casos (5%) donde se continuó con HBPM durante la TDC fueron los últimos dos pacientes tratados (año 2020), que continuaron su esquema habitual antes, durante y después de la TDC, siendo la dosis 1 mg/kg cada 12 h. En los pacientes anticoagulados con heparina sódica se realizó el monitoreo con aPTT buscando un objetivo de 1.5-2.5 veces el valor basal, siendo este monitoreo inmediatamente luego de la colocación de la TDC, a las 3 h y luego cada 6 h hasta lograr estabilidad del mismo.

Al evaluar la seguridad de la TDC, no se observó ningún caso de sangrado intracraneal. El sangrado grave (GUSTO) se observó en un solo paciente (2%) en el sitio de punción con compromiso hemodinámico, por lo que se retiró el sistema y se realizó compresión manual con resolución (mencionado previamente). La necesidad de transfusiones fue de 7% ($n = 3$), y el 12% ($n = 5$) presentó hematoma del sitio de punción femoral. Finalmente, la mortalidad intrahospitalaria fue 12% ($n = 5$): un caso (mencionado anteriormente) falleció a las pocas horas de iniciados los TDC siendo el TEP la causa; un caso por hemorragia digestiva alta a los 7 días de finalizada la TDC; y 3 casos por cáncer avanzado donde se priorizó el confort: uno de ellos 70 años con adenocarcinoma de pulmón avanzado e historia de neumonectomía, que falleció a los 18 días de la TDC, una paciente de 80 años

con carcinomatosis peritoneal que falleció a los 42 días estando en cuidados paliativos, y otro de 80 años que se diagnosticó carcinoma avanzado de páncreas en la tomografía para el TEP y que ya se encontraba en ARM. Esta última presentaba neumonía asociada al respirador previo al TEP e intercurrió nuevamente con *shock* séptico luego de la TDC, falleciendo a los 10 días.

Discusión

La TDC representa una alternativa terapéutica para pacientes con TEP de riesgo intermedio (sin compromiso hemodinámico) o alto (con compromiso hemodinámico). El objetivo del tratamiento con TDC consiste en generar similar resolución de los coágulos intrapulmonares, disminuyendo la tasa de sangrado grave e intracraneal.

En el presente estudio se describe el uso de esta técnica en pacientes con TEP agudo en un Hospital General de Buenos Aires, Argentina. Se utilizó en su mayoría en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto, es decir sin compromiso hemodinámico, pero con marcadores de mal pronóstico como dilatación del VD, aumento de marcadores de injuria miocárdica y PESI "alto". Si bien no contamos con los datos del total de pacientes con TEP de riesgo intermedio y alto que se internaron en el período de estudio, se estiman unos 50-60 pacientes por año, por lo que esta técnica se utilizaría sólo en el 11-13% de este grupo. En el subgrupo de pacientes sin compromiso hemodinámico, un ensayo clínico aleatorizado demostró que la TDC disminuye significativamente la dilatación del VD comparado con anticoagulación sola¹⁴, lo cual fue luego confirmado por registros prospectivos¹⁶ y revisio-

nes sistemáticas¹⁷. En nuestro estudio, observamos una reducción significativa de la presión pulmonar media, de similar magnitud a la informada en otros estudios prospectivos^{16, 18}, asociado a una disminución en el porcentaje de requerimiento de oxígeno suplementario, y una tendencia no significativa hacia disminución de la frecuencia cardíaca. Lamentablemente, no medimos sistemáticamente la dilatación del VD antes y después de la TDC, por lo que no podemos comparar nuestros resultados en este sentido como lo han hecho otros estudios, lo cual representa una importante limitación.

En el presente estudio de 43 casos, un 12% se presentó con compromiso hemodinámico, es decir con TEP de alto riesgo o masivo. En este grupo de pacientes, las guías clínicas recomiendan la administración de trombolíticos sistémicos^{6, 7}. Sin embargo, debido al riesgo de sangrado intracraneal, en los registros solo un 20-50% de los pacientes reciben trombolíticos sistémicos^{10, 11}. En este subgrupo, la TDC también representa una alternativa de tratamiento que resulta más segura, según se desprende de estudios prospectivos^{16, 18}. Sin embargo, dada la falta de estudios comparativos, las guías actuales sólo recomiendan la TDC en pacientes con contraindicación para tratamiento sistémico o luego de la administración de los mismos cuando no se observa mejoría clínica⁶.

La dosis y administración del rtPA se ha ido modificando con el tiempo, y no existen en la actualidad consenso sobre la dosis óptima. En la mayoría de los estudios, el tratamiento se realizó mediante dos catéteres (uno en cada rama pulmonar). Sin embargo, en nuestro estudio por cuestiones técnicas solo se trató un pulmón, lo cual pudo haber modificado la dosis y velocidad de infusión. En general se considera una velocidad de infusión no mayor a 1 mg/h por catéter^{14, 19}. La dosis total utilizada en nuestro estudio fue aproximadamente 30 mg, lo cual es similar al primer informe de esta técnica (30 mg)¹⁹ y a un registro multicéntrico (28 mg)¹⁶, aunque mayor que la dosis utilizada en el único estudio aleatorizado (21 mg)¹⁴. Un estudio más reciente comparó cuatro esquemas distintos de tratamiento con menor dosis total y menor tiempo de infusión (8 mg/2 h, 8 mg/4 h, 12 mg/6 h y 24 mg/6 h) para mayor comodidad del paciente²⁰. Si bien todos los esquemas (incluso con 8 mg) se asociaron a similar reducción en la dilatación del VD, se observó mayor resolución de la carga trombótica con las dosis más altas. Sin embargo, la dosis de 24 mg en sólo 6 h se asoció a sangrado intracraneal, por lo que se suspendió esta rama. Dada la reciente publicación de este estudio y la falta de registros que evalúen la seguridad, en nuestra experiencia que se inició en 2014, todos los pacientes recibieron al menos 20 h de infusión y una dosis de 20 mg o más de rtPA. Los primeros estudios de TDC administraron un bolo de 5 mg por catéter¹⁹, representado en nuestra práctica inicial. Sin embargo, más recientemente sólo se utiliza bolo de 1 mg, o directamente no se administra bolo en pacientes

estables. Este cambio en la literatura también se vio reflejado en nuestra práctica donde los que no recibieron bolo o recibieron sólo 1 mg fueron los últimos pacientes tratados. También se observó un cambio respecto de la anticoagulación durante la TDC. Dado un estudio reciente que demostró la seguridad de continuar con HBPM en lugar de utilizar heparina no fraccionada²¹, los últimos dos pacientes fueron tratados con esta técnica.

A pesar de la seguridad demostrada en los estudios clínicos con la dosis de rtPA administrada, la TDC utiliza de todas formas trombolíticos en pacientes con comorbilidades por lo que el riesgo de sangrado existe. En nuestra serie no observamos ningún sangrado intracraneal a pesar de haber tratado también un 12% con inestabilidad hemodinámica, similar a dos registros prospectivos publicados^{16, 18}. Un solo paciente presentó sangrado grave según clasificación GUSTO, debido a un hematoma del sitio de punción, idéntico a un registro prospectivo de 150 casos¹⁸. Es por ello que técnicas de punción utilizando ecografía, u otras alternativas como la vía venosa antebraquial²² en obesos podrían disminuir las complicaciones del sitio de punción, que en nuestra serie se observaron en el 12%. Recientemente, hemos incorporado la utilización de punción guiada por ecografía para todos los pacientes sometidos a TDC.

El presente estudio presenta numerosas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico con un relativo bajo número de pacientes tratados en un período mayor a 6 años. Esta baja utilización de la técnica es consecuencia de la falta de estudios aleatorizados que demuestren la eficacia sobre puntos finales duros y con mayor número de pacientes, sobre todo en aquellos con TEP de riesgo intermedio que no presentan inestabilidad hemodinámica. En segundo lugar, se trata de un estudio descriptivo sin compararse con otros pacientes con TEP de similares características en los que se decidió otro tratamiento, sin poder afirmar el porcentaje de uso de TDC (estimado en 11-13%), ni cuales fueron las características que llevaron a la indicación de TDC. Esto último excluye la posibilidad de realizar comparaciones sobre la seguridad y efectividad de la TDC comparada con la anticoagulación aislada o la trombolisis sistémica. Además, la naturaleza retrospectiva pudo haber llevado a algún sesgo de selección. Sin embargo, solo el servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista realiza esta práctica por lo que es poco probable que se hayan tratado más pacientes no reportados en el presente. En tercer lugar, la mayoría de estudios demostró que la TDC reduce significativamente la sobrecarga del VD, con angiotomografía o ecocardiograma, pero en nuestro estudio no se realizó una medición sistemática de la misma por lo que no pudimos evaluar el efecto de la TDC en este importante parámetro. Esta limitación es de gran importancia dado que la reducción de la relación VD/VI fue el objetivo final primario del único estudio aleatorizado con

TDC¹⁴. Sin embargo, nuestros resultados en cuanto a los cambios en las presiones pulmonares fueron similares a lo publicado. Por último, en este estudio se analizaron los resultados solamente durante la internación, sin seguimiento a largo plazo. La cohorte prospectiva ELOPE mostró que casi 50% de los pacientes que sobreviven al TEP agudo presentan limitación en su capacidad funcional, aunque el efecto de la TDC sobre el denominado "síndrome post-TEP" es desconocido.

En conclusión, la TDC representa una alternativa de tratamiento para pacientes con TEP de riesgo alto o intermedio-alto, que se asocia a una reducción significativa de las presiones pulmonares. Se requieren de más estudios con mayor número de pacientes y puntos finales clínicamente relevantes a fin de extender su indicación, que actualmente queda reservada para casos muy seleccionados. En nuestra serie no observamos ningún sangrado intracraneal y un 2% de sangrado grave, similar a lo comunicado en la literatura.

Agradecimientos: A los Dres. Alejandro D. Fernandez, Carla R. Agatiello, Fernando Cohen, Fernando Leite, Juan María Valle Ralleigh, Francisco Romeo, Horacio Medina de Chazal, quienes participaron de algunos de los procedimientos. Al personal técnico y de enfermería que también participó de los procedimientos y a todo el personal de salud (médicos, enfermeros y administrativos) que participó de la atención de estos pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2363-71.
- Martin KA, Molsberry R, Cuttica MJ, Desai KR, Schimmel DR, Khan SS. Time trends in pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016784.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-8.
- Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016; 48: 780-6.
- Kürkcıyan I, Meron G, Sterz F, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1529-35.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603.
- Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140: e774-801.
- Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414-21.
- Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605-14.
- Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012; 125: 465-70.
- Cigalini I, Igolnikof DB, Scatularo CE, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CO-NAREC XX. *Rev Argent Cardiol* 2019; 87: 137-45.
- Cho JH, Sridharan GK, Kim SH, et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 64.
- Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther RW. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 199-204.
- Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-86.
- GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest* 2015; 148: 667-73.
- Bajaj NS, Kalra R, Arora P, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016; 225: 128-39.
- Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1382-92.
- Engelberger RP, Moschovitis A, Fahrni J, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015; 36: 597-604.
- Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1401-10.
- Graif A, Kimbiris G, Grilli CJ, Agriantonis DJ, Putnam SG, Leung DA. Safety of therapeutic anticoagulation with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin infusion during catheter-directed thrombolysis for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31: 537-43.
- Kusick J, Salamat J, Sanghvi K. Thrombolysis for pulmonary embolism using the superficial veins of the upper extremity. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 996-9.
- Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest* 2017; 151: 1058-68.